

Abb. 5.5 Confounding. Konzept und Beispiel zum Problem von Störfaktoren (Confounding) in pharmakoepidemiologischen Studien.

klinischen Alltag erwartungsgemäß eher Patienten mit bereits vorbestehenden Magenbeschwerden verschrieben werden. Da diese nicht nur mit der Gabe von COX-2-selektiven NSAR (der Exposition), sondern auch unabhängig von der NSAR-Therapie mit einem erhöhten Risiko von Magenulcera (dem Outcome in unserem Beispiel) assoziiert sind, wirken sie als ein Confounder. Hier würde dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse im Sinne eines zu hoch geschätzten Risikos zu Ungunsten von COX-2-selektiven NSAR führen.

Um das Confounding zu kontrollieren, stehen 4 prinzipielle Methoden zu Verfügung:

- Restriktion
- Stratifizierung
- Matching
- logistische Regressionsmodelle

Bei der **Restriktion** werden Patienten mit Confoundern a priori ausgeschlossen. Bei der **Stratifizierung** werden Patienten mit und ohne Confoundern erst getrennt analysiert und dann ggf. ein gewichteter Mittelwert der berechneten Risiken, meistens mittels Mantel-Haenszel-Statistik, berechnet. Durch **Matching** werden Confounder bereits bei der Bildung der Studiengruppen gleichmäßig zwischen diesen verteilt. Multivariate **Regressionmodelle** quantifizieren den Einfluss von Confoundern und versuchen diesen nachträglich „herauszurechnen“. Man beachte, dass Restriktion, Stratifizierung und Matching eine konzeptionell einfache und daher sehr transparente und robuste Kontrolle des Confounding erlauben. Sie sollten daher generell immer in Ergänzung und vor dem Einsatz von Regressionsmodellen exploriert werden.

Sofern der Einfluss von Störfaktoren nur minimiert, ihr Beitrag als Risikofaktoren aber nicht quantitativ untersucht werden soll, hat sich in den letzten Jahren bei allen Methoden auch der Einsatz von sog. **Propensity Scores** als effizientes und robustes Mittel eingesetzt. Diese fassen im ersten Schritt den Einfluss mehrerer Faktoren auf die „natürliche“ Zuteilung zu der exponierten Gruppe oder der Vergleichsgruppe in einer mittels multivariater Regression berechneten Variable zusammen. Im zweiten Schritt kann diese Variable dann bei allen 4 Methoden zur Kontrolle des Confounding als Selektionskriterium bzw. in einem Regressionsmodell als Co-Variable verwendet werden. Gerade auch für den zunehmenden Trend der Automatisierung pharmakoepidemiologischer Analysen in großen Datenbanken spielt der Einsatz von Propensity Scores eine große Rolle bzw. macht diese erst möglich.

5.6 Clinical Decision Support Systems

M. Egbring, S. Russmann, G. A. Kullak-Ublick

Im Allgemeinen wird unter dem Begriff Clinical Decision Support System (CDSS) Software verstanden, die den Arzt in seiner klinischen Entscheidung bei der Diagnosestellung, Therapieauswahl oder anderen klinischen Maßnahmen unterstützt. Die denkbar einfachste Software ist ein faktenbasiertes Merkblatt auf dem Mobiltelefon.

Ein komplexeres Beispiel wäre die Ausgabe der Differenzialdiagnosen aufgrund verschiedener Symptome, gelistet nach ihrer bedingten Wahrscheinlichkeit. Die mögliche mathematische Berechnung wäre die Wahrscheinlichkeit einer Migräne, wenn Kopfschmerz als Symptom vorhanden ist. Angenommen, das Auftreten einer Migräne besitzt eine fiktive bekannte Wahrscheinlichkeit von $P(M)=0,1$. Das Symptom Kopfschmerz, ebenfalls bekannt, tritt allgemein bei Migräne mit $P(K|M)$ bei 6 von 8 Patienten auf und ohne Migräne mit $P(K|OM)$ bei 2 von 8 Patienten.

Wahrscheinlichkeit für Kopfschmerz:

$$P(K) = P(M) \times P(K|M) + P(OM) \times P(K|OM) = \frac{1}{10} \times \frac{6}{8} + \frac{9}{10} \times \frac{2}{8} = \frac{3}{10} = 0,3$$

→ 30% (5.1)

Also haben 30% der Patienten Kopfschmerz. Nach dem Satz von Bayes kann mit diesen Angaben die Wahrscheinlichkeit einer Migräne, wenn Kopfschmerz als Symptom vorhanden ist, abgeleitet werden.

Satz von Bayes:

$$P(M|K) = \frac{P(K|M) \times P(M)}{P(K)} = \frac{\frac{6}{8} \times \frac{1}{10}}{\frac{3}{10}} = \frac{6}{8} \times \frac{1}{10} \times \frac{10}{3} = 0,25 \rightarrow 25\%$$
(5.2)

Wenn also ein Patient Kopfschmerzen hat, ist die Ursache in 25% der Patienten eine Migräne. Eine Wahrscheinlichkeitsverteilung für weitere beteiligte Variablen lässt sich durch Bayes-Netzwerke repräsentieren. Bekanntes Wissen hat damit durch Aufbereitung geholfen, zukünftige Situationen besser zu beurteilen.

Neben der einfachen Anzeige von Fakten oder mathematischen Berechnungen basiert CDSS-Software vor allem auf der Anwendung von Regelwerken. Eine Regel kann z. B. lauten:

Wenn Wirkstoff Paroxetin und Wirkstoff Tamoxifen und Diagnose Brustkrebs, dann Paroxetin durch Citalopram ersetzen, da Paroxetin die Wirkung von Tamoxifen reduziert.

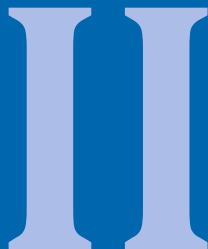
Voraussetzung für Regelwerke ist, dass Erkenntnisse aus der Literatur und behördliche Zulassungsinformationen (Fachinformation) vorgängig in strukturierte Regeln umgewandelt wurden. Diese Regelwerke ermöglichen es, Patienten automatisiert zu überwachen und weisen den Arzt auf relevante Handlungsempfehlungen von Experten hin.

Um die Qualität von CDSS-Software beurteilen zu können, sind folgende Punkte hilfreich:

- **Simplexität:** Die klinische Situation muss in Ihrer Komplexität reduziert werden. Dazu gehört, dass relevante Information leicht verständlich präsentiert bzw. visualisiert wird. Zudem muss auf die Information einfach zugegriffen werden können. Aber vor allem dürfen nur Informationen angezeigt werden, die für den Patienten hinsichtlich Kriterien wie Alter, Geschlecht und Organfunktionen relevant sind.
- **Validität:** Die Information muss von unabhängigen Experten erstellt, beurteilt und klassifiziert werden. Die Regelwerke müssen einem laufenden Qualitätsmanagement unterliegen. Die getroffenen Empfehlungen müssen nachvollziehbar sein.
- **Lösungsorientierung:** Das alleinige Anzeigen eines Problems oder einer Analyse reicht nicht als Entscheidungsunterstützung aus und ist sogar kontraproduktiv für das Lösungsverhalten. Durch alleiniges Aufzeigen von Fehlern wird zunächst die Verunsicherung und in der Folge Vermeidungsverhalten bestärkt. Nur das Angebot konkreter Empfehlungen kann zu einer gewünschten Handlungsanpassung führen.
- **Automatisierung:** Die Regelprüfung muss im Prozessablauf automatisiert hinterlegt sein. Der Anwender muss die Prüfung nicht aktiv anstoßen. Die Anzeige der Resultate muss ständig subtil sichtbar sein, ohne den Anwender zu behindern.

Teil II

Spezieller Teil



6	Kardiovaskuläre Erkrankungen	102
7	Gerinnungshemmung	155
8	Bronchopulmonale Erkrankungen	176
9	Gastrointestinale Erkrankungen	200
10	Endokrinologische Erkrankungen	229
11	Diabetes mellitus und metabolische Störungen	253
12	Hämatookologische Erkrankungen	282
13	Neurologische Erkrankungen	316
14	Psychiatrische Erkrankungen	363
15	Infektionskrankheiten	392
16	Immunologische und allergologische Erkrankungen	443
17	Intensivmedizin	468
18	Schmerztherapie und Lokalanästhetika	484

6 Kardiovaskuläre Erkrankungen

M. Raspe, J. Kaufmann, V. Furundzija

6.1 Arterielle Hypertonie

Nach Definition der WHO gilt ein systolischer Blutdruck von mehr als 140 mmHg und/oder ein diastolischer Blutdruck von mehr als 90 mmHg als arterielle HTN (für eine Einteilung verschiedener Schweregrade s. ▶ Tab. 6.1). Das Krankheitsbild definiert sich als chronische Erhöhung des Blutdrucks im arteriellen Gefäßsystem. Bei 30–45 % der allgemeinen Bevölkerung in Europa besteht eine arterielle HTN (diese Zahlen basieren auf 21 Studien der letzten Dekade). Dabei nimmt die Prävalenz mit steigendem Alter deutlich zu.

Die häufigste Form des Bluthochdrucks ist die essenzielle bzw. primäre HTN. Bei 85–90 % aller Patienten, die an arteriellem Bluthochdruck leiden, besteht diese Form der HTN, der bis heute keine eindeutige Ursache zugeordnet werden kann. Sehr viel seltener kann auch eine sekundäre arterielle HTN bestehen, deren Entstehen eine klar definierbare Ursache hat. Obgleich die sekundäre HTN viel seltener ist als die essenzielle/primäre Form, muss sie beim Auftreten eines Bluthochdrucks ausgeschlossen werden. Im Falle einer sekundären HTN muss, soweit möglich, die Grunderkrankung therapiert werden, was bei der primären HTN häufig nicht möglich ist.

Zur Diagnosesicherung einer essenziellen arteriellen HTN sollten bei allen Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten vorrangig sekundäre Ursachen bedacht und ggf. ausgeschlossen werden. Danach wird das kardiovaskuläre Risiko eingeschätzt und mögliche durch die arteriellen HTN bedingte Endorganschäden und Begleiterkrankungen werden beurteilt. Dies beinhaltet die wiederholte Blutdruckmessung, das Erheben der Eigen- und Familienanamnese, die körperliche Untersuchung, laborchemische Untersuchungen und ggf. weitere speziellere Untersuchungen (z. B. das Langzeitblutdruck-Monitoring).

Tab. 6.1 Einteilung der Hypertonie nach der Höhe des Blutdruckwerts gemäß ESH (European Society of Hypertension, Europäische Hochdruck-Gesellschaft).

Grad	Systolischer Blutdruck (mmHg)	Diastolischer Blutdruck (mmHg)
1 (mild)	140–159	90–99
2 (moderat)	160–179	100–109
3 (schwer)	> 180	> 110

6.1.1 Therapeutisches Vorgehen

Für die Behandlung einer (gesicherten) arteriellen HTN hat neben dem pharmakologischen Therapieansatz häufig die Änderung des Lebensstils (u. a. Gewichtsabnahme, körperliche Bewegung, gesunde Ernährung) eine zentrale Bedeutung. Dies ist auch für die Prävention der arteriellen HTN entscheidend.

Eine Vielzahl von Studien konnte in der Vergangenheit belegen, dass es keine relevanten Unterschiede im Therapieerfolg zwischen den verschiedenen Substanzklassen zur Behandlung der arteriellen HTN gibt. Somit kann postuliert werden, dass der Hauptnutzen einer antihypertensiven Therapie auf der Blutdrucksenkung an sich beruht und von der Wahl des angewandten Medikaments weitgehend unabhängig ist. Daher sind die 5 großen Substanzklassen

Tab. 6.2 Auflistung wichtiger (Begleit-)Erkrankungen und der dabei primär empfohlenen Antihypertensiva.

(Begleit-)Erkrankung	Primär empfohlene Antihypertensiva
linksventrikuläre Hypertrophie	ACE-Hemmer/ARB, Kalzium-Antagonisten
asymptomatische Atherosklerose	ACE-Hemmer/ARB, Kalzium-Antagonisten
Mikroalbuminurie	ACE-Hemmer/ARB
chronische Niereninsuffizienz (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m ² KOF)	ACE-Hemmer/ARB
Zustand nach Schlaganfall	jedes wirksame Antihypertensivum
Zustand nach Myokardinfarkt	Betablocker, ACE-Hemmer/ARB
Angina pectoris	Betablocker, Kalzium-Antagonisten
Herzinsuffizienz	Diuretikum, ACE-Hemmer/ARB, Betablocker, Aldosteron-Antagonisten
Aortenaneurysma	Betablocker
Vorhofflimmern	ACE-Hemmer/ARB, Betablocker oder Aldosteron-Antagonisten
chronische Nierenerkrankung (<30 ml/min/1,73m ² KOF) und Proteinurie	ACE-Hemmer/ARB
isoliert systolische Hypertonie (ältere Patienten)	Diuretikum, Kalzium-Antagonisten
metabolisches Syndrom	ACE-Hemmer/ARB, Kalzium-Antagonisten
Diabetes mellitus	ACE-Hemmer/ARB
Schwangerschaft	Methyldopa, Betablocker, Kalzium-Antagonisten
farbige Patienten	Diuretikum, Kalzium-Antagonisten

ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; ARB: AT₁-Rezeptor-Antagonisten; eGFR: geschätzte („estimated“) glomeruläre Filtrationsrate; KOF: Körperoberfläche

Diuretika, Betablocker, Kalzium-Antagonisten, ACE-Hemmer/AT₁-Rezeptor-Antagonisten (AT₁-Blocker) alle gleichermaßen für die Initial- und Dauerbehandlung geeignet, sei es als Mono- oder Kombinationstherapie (unter Berücksichtigung von absoluten oder relativen Kontraindikationen) (► Tab. 6.2).

Wenn eine Monotherapie nicht ausreicht, muss eine Kombinationstherapie erwogen werden. Eine Monotherapie wird bei Patienten mit milder Blutdruck-erhöhung oder niedrigem bis moderatem kardiovaskularem Risiko empfohlen. Die Kombinationstherapie aus mindestens 2 antihypertensiven Medikamenten ist bei Patienten mit deutlich erhöhten Blutdruckwerten oder hohem bis sehr hohem kardiovaskularem Risiko zu erwägen.

6.1.2 Monografien

ACE-Hemmer

ACE-Hemmer gehören sowohl zum Goldstandard in der medikamentösen Therapie der arteriellen HTN als auch der Herzinsuffizienztherapie.

Ein ACE-Hemmer wirkt über eine Hemmung des Angiotensin I umsetzenden Enzyms ACE. Die eigentliche Aufgabe dieses Enzyms besteht einerseits in der Synthese des gefäßverengend wirksamen Angiotensin II, andererseits katalysiert es den Abbau des Mediators Bradykinin in inaktive Produkte. Die Hemmung des ACE führt zu einer Abnahme der Angiotensin-II-Konzentration an den Angiotensin-Rezeptoren (AT₁ und AT₂). Dadurch sinkt der Blutgefäßtonus und der Blutdruck nimmt ab. Es kommt also hämodynamisch zur Senkung von Vor- und Nachlast. Darüber hinaus führt die Abnahme der Angiotensin-II-Konzentration zu einer verringerten Aldosteronfreisetzung aus der Nebennierenrinde und somit zu einer Beeinflussung des Wasserhaushalts (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System [RAAS-System]).

Aufgrund der Gefahr einer symptomatischen Hypotension sollten ACE-Hemmer niedrig dosiert begonnen und bei guter Verträglichkeit bis zur Zieldosis gesteigert werden. Der potenziellen ACE-Hemmer-Nebenwirkung einer Hyperkaliämie kann durch Kombination mit einem Thiazid-Diuretikum entgegengewirkt werden. Bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit (z. B. Reizhusten) oder bestehenden Kontraindikationen wird auf einen AT₁-Rezeptor-Antagonisten (ARB) umgestellt. Eine Kombinationstherapie von mehreren Substanzgruppen, die das RAAS-System hemmen, ist obsolet (z. B. ACE-Hemmer plus ARB).

Ramipril

- ▶ **Handelsnamen.** u. a. Delix (D), Triatec (CH), Lannapril (A)
- ▶ **Indikationen.** Arterielle HTN, Senkung der Morbidität und Mortalität bei atherothrombotischen kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus mit weiteren Risikofaktoren, beginnende manifeste glomeruläre diabetische Neuropathie mit Mikro- oder Makroalbuminurie, symptomatische Herzinsuffizienz, Sekundärprävention nach Herzinsuffizienz.
- ▶ **Wirkung und Nutzen.** Absenkung des peripheren arteriellen Widerstands, Blutdrucksenkung, Abnahme der Aldosteronsekretion, Verminderung der Natrium- und Wasserresorption in der Niere, Hemmung bzw. Rückbildung der Myokard- und Gefäßhypertrophie, Verbesserung der linksventrikulären Pumpleistung nach Myokardinfarkt, Nephroprotektion, Verlängerung der Überlebenszeit bei Herzinsuffizienz.
- ▶ **Dosierung und Hinweise.** Zieldosis 2,5 bis maximal 10 mg p.o. am Tag. Dosis einschleichen (**Cave:** Blutdruckabfall). Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz: $2 \times 1,25$ bis maximal 2,5 mg p.o. tgl. Bei Leberfunktionsstörungen vorsichtig dosieren, wobei eine Tagesdosis von 2,5 mg nicht überschritten werden sollte.
- ▶ **Elimination und Metabolisierung.** Vollständige Metabolisierung zu Ramiprilat, Diketopiperazinsäure und Glukuroniden. Ausscheidung der Metaboliten vorwiegend renal.
- ▶ **Unerwünschte Wirkungen.** Kopfschmerzen, Schwindel, trockener Reizhusten (in ca. 8–12% der Fälle), Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe, Entzündung des Magen-Darm-Trakts, Verdauungsstörung, abdominelle Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Muskelkrämpfe, Myalgien, Hypotonie, Hyperkaliämie, Orthostase, Synkope, Brustschmerz, Müdigkeit, Verschlechterung der Leber- und Nierenfunktion, Neutropenie/Agranulozytose, makulopapulöses Exanthem.
- ▶ **Wechselwirkungen.** Medikamente, die das Serumkalium erhöhen, Lithiumsalze (erhöhte Toxizität von Lithium), Antidiabetika inkl. Insulin (Hypoglykämie), NSAR (Nierenfunktionsstörungen).
- ▶ **Geeignete Kombinationen.** HCT, Piretanid, retardierte Dihydropyridine (z. B. Amlodipin).

► **Schwangerschaft und Stillzeit.** In der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert. Keine ausreichende Erfahrung in der Stillzeit. Es können lange eingeführte ACE-Hemmer wie Captopril, Enalapril oder Benzazepril in der Stillzeit verordnet werden, wenn andere Substanzen nicht wirksam sind.

Weitere ACE-Hemmer

► **Captopril.** Handelsnamen z. B. Captopol (CH), Cor tensobon (D), Debax (A), Lopirin aH (CH), Lopirin Cor (D), Tensobon (D) und zahlreiche Generika. Zur Therapie der arteriellen HTN wird eine Anfangsdosis von $2 \times 12,5\text{--}25\text{ mg/d}$ p. o. empfohlen. Je nach Wirksamkeit Steigerung auf bis $2 \times 50\text{--}75\text{ mg/d}$ im Verlauf (max. 150 mg/d).

► **Enalapril.** Handelsnamen z. B. Xanef (D), Elpradil (CH), Alapril (A). Zur Therapie der arteriellen HTN wird eine Anfangsdosis von initial 20 mg/d p. o. empfohlen. Bei guter Verträglichkeit kann auf eine Zieldosis von $2 \times 20\text{ mg}$ gesteigert werden.

► **Lisinopril.** Handelsnamen z. B. Acerbon (D), Acemin (A), Acetan (A), Prinil (CH), Zestril (CH) und zahlreiche Generika. Zur Therapie der arteriellen Therapie initial $1 \times 10\text{ mg/d}$ p. o., Erhaltungsdosis $1 \times 20\text{ mg}$, max. 80 mg/d .

AT₁-Rezeptor-Antagonisten

AT₁-Blocker wirken über einen selektiven Antagonismus an den AT₁-Rezeptoren durch eine Hemmung der Angiotensin II-Effekte. Vasodilatation und verminderte Aldosteronsekretion führen zu einer Blutdrucksenkung sowie Besserung einer bestehenden Herzinsuffizienz.

Candesartan

► **Handelsnamen.** Unter anderem Atacand (D, CH, A), Blopress (D, CH, A)

► **Indikationen.** Essenzielle HTN, Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion, diabetische Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ II, Prophylaxe nach Herzinfarkt, Einsatz bei Unverträglichkeit gegenüber ACE-Hemmern.

► **Wirkung und Nutzen.** Vasodilatation, dosisabhängige langanhaltende Blutdrucksenkung, verminderte Aldosteronsekretion mit reduzierter Natrium- und Wasserretention, Nephroprotektion, urikosurischer Begleiteffekt, Senkung der Mortalität bei Herzinsuffizienz.